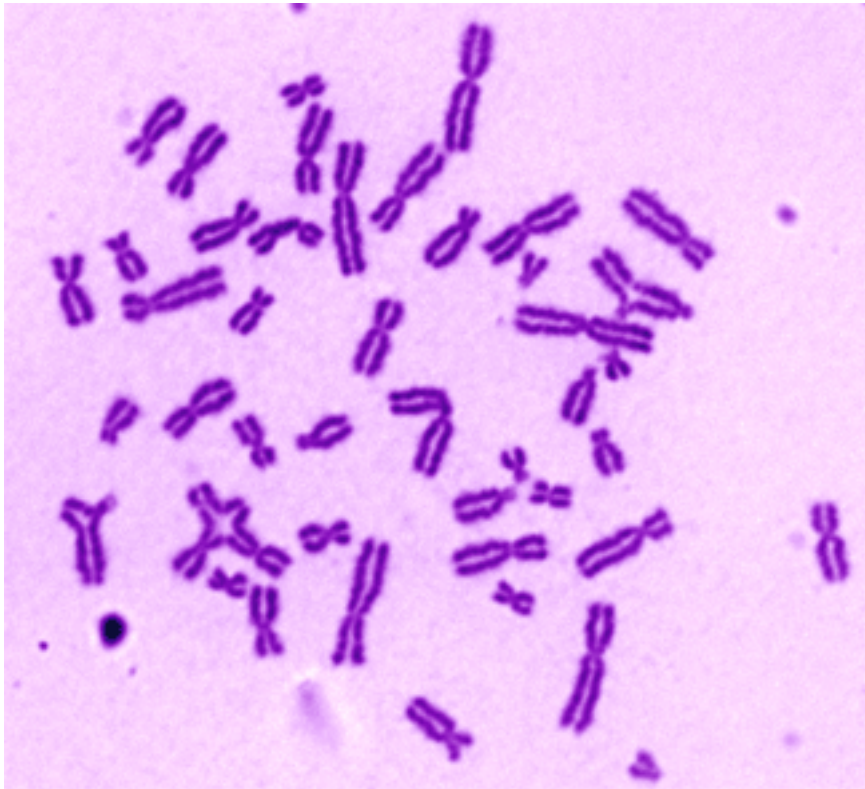


## Descrites les mutacions d'un gen que provoquen anèmia de Fanconi

**05/2007 - Medicina i Salut.** L'anèmia de Fanconi és una malaltia molt poc comuna però crucial per a la recerca biomèdica perquè està relacionada amb funcions vitals com el desenvolupament embrionari, la producció de sang i la predisposició genètica al càncer. Aquest estudi descriu la funció i el ventall de possibles mutacions d'un gen implicat en l'aparició d'aquesta malaltia. Aquest descobriment té importància com a factor pronòstic de la malaltia i possibilitarà establir un diagnòstic prenatal o, fins i tot, preimplantacional per seleccionar un germa compatible pels malalts que necessiten un transplantament de moll d'os. A més, la identificació del gen causant és indispensable per a l'aplicació futura de teràpia gènica.



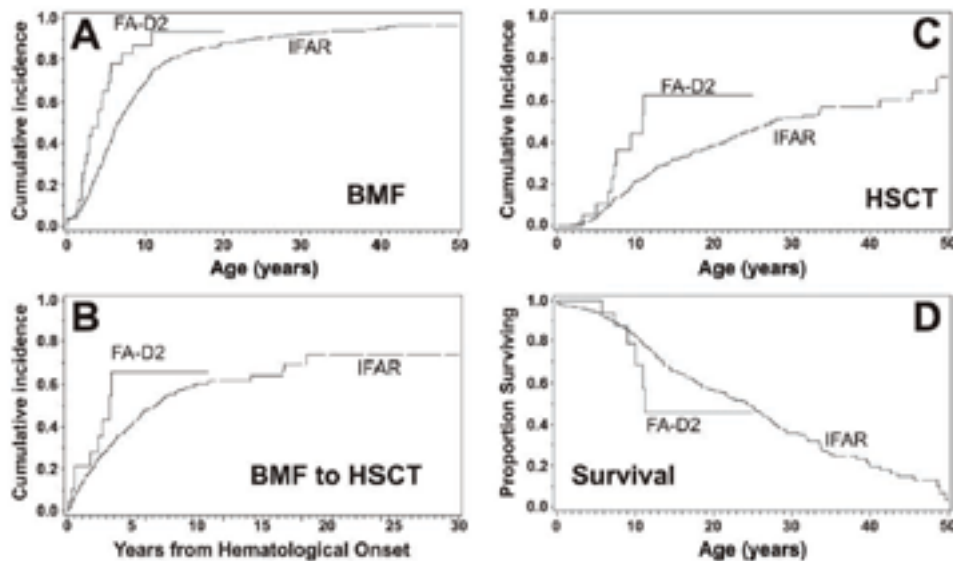
Un consorci de laboratoris europeus i nord-americans on participa el grup del Dr. Jordi Surrallés del Departament de Genètica i Microbiologia de la UAB ha fet un pas endavant en el coneixement de la genètica i la biologia molecular de l'anèmia de Fanconi, una síndrome genètica rara però de gran interès biomèdic degut a les múltiples funcions vitals de les proteïnes Fanconi i al paper supressor del càncer dels gens implicats en aquesta malaltia. Els investigadors han estudiat l'espectre mutacional i la funció del gen FANCD2, un dels tretze gens implicats en aquesta complexa malaltia.

Els resultats inclouen l'estudi molecular de tots els pacients Fanconi D2 coneguts arreu del món i demostren que, en tots els pacients, les mutacions no eliminen totalment la funció del gen FANCD2 sinó que provoquen un baix nivell d'expressió de la proteïna FANCD2. Aquests resultats indiquen que, a diferència dels ratolins, la vida humana és incompatible amb l'absència total de proteïna FANCD2 i de nou recalquen que els models animals no sempre reflecteixen el fenotip clínic de la malaltia.

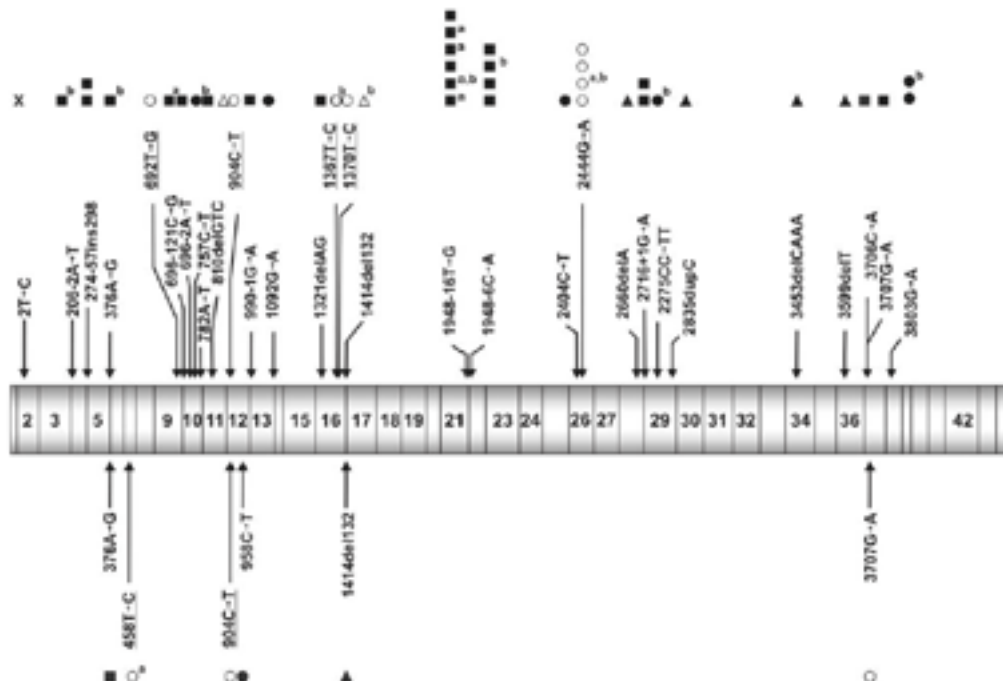
Els resultats de l'estudi també indiquen que, comparat amb l'evolució clínica de 754 pacients Fanconi amb mutacions a altres gens, el fenotip clínic dels pacients Fanconi D2 és més sever que el fenotip dels pacients amb mutacions en els gens FANCA, FANCC o FANCG, els més prevalents en la població mundial. Això es deu a la funció vital del gen FANCD2 en el manteniment de la estabilitat del genoma i en el desenvolupament i funció de múltiples òrgans i teixits com són l'hematopoesi (els pacients Fanconi D2 presenten disfunció en la producció de sang en la medul·la a l'edat mitja de 2,4 anys), el desenvolupament neuronal (89% dels pacients Fanconi D2 tenen microcefàlia) i el teixit esquelètic (el 72% dels pacients Fanconi D2 presenten malformacions esquelètiques). A més, la progressió de la malaltia hematològica és també més ràpida en pacients Fanconi D2 de manera que requereixen molt aviat transfusions per sobreviure i, quan hi ha un donant compatible, transplantament de progenitors hematopoètics. Aquests resultats han estat publicats a l'edició de maig de la revista American Journal of Human Genetics.

Aquest estudi, juntament amb altres treballs recentment publicats per l'equip del Dr. Surrallés ha donat peu a formular un nou model que relaciona la base genètica de la malaltia amb la seva heterogènia progressió clínica. Aquest model, que es

reporta a la edició de maig de la revista *Cell Cycle*, es basa en el fet que pacients amb absència total de la proteïna FANCA, la funció principal de la qual es activar la proteïna FANCD2, tenen un fenotip clínic més suau que pacients FANCD2 i aquest més suau que pacients FANCD1/BRCA2, gen que actua directament a nivell del DNA promovent la reparació d'aquest en cas de mutacions genètiques.



**Figure 3.** Clinical course of 23 fully informative, nonmosaic FA-D2 patients in this study. *A*, The cumulative incidence of BMF of the FA-D2 patients in the present study (FA-D2) precedes that of all patients with FA in the IFAR<sup>12</sup> ( $P = .001$ ). *B*, The period from BMF to HSCT, which was shorter in the patients of the present study than in those of the IFAR<sup>12</sup> (trending,  $P < .08$ ). *C*, Cumulative incidence of HSCT of the FA-D2 patients in our study, which likewise antedates that of all patients in the IFAR<sup>12</sup> ( $P < .01$ ). *D*, Kaplan-Meier curves of survival, which suggest higher death rates of the FA-D2 patients than of all patients in the IFAR aged  $>10$  years.



**Figure 6.** Positions and identity of mutations detected in *FANCD2*. Mutations identified in the present study are shown above, mutations reported elsewhere<sup>24,45</sup> are indicated below the schematic display of *FANCD2* cDNA. Blackened squares (■) represent mutations resulting in aberrant splicing patterns, blackened circles (●) represent nonsense mutations, unblackened circles (○) represent missense mutations, blackened triangles (▲) represent frameshift deletions or duplications, and unblackened triangles (Δ) represent in-frame deletions or duplications. Missense mutations are depicted above or below the other mutations and are underlined. Superscript a at the right upper corner of a symbol denotes homozygous occurrence (2 alleles); superscript b denotes an affected sibling (relationship bias). Mutation 3707G→A was originally reported as a missense mutation,<sup>26</sup> whereas we characterized it as a splicing mutation.

Jordi Surrallés

Departament de Genètica i de Microbiologia

Kalb R, Neveling K, Hoehn H, Schneider H, Linka Y, Batish SD, Hunt C, Berwick M, Callen E, Surrallés J, Casado JA, Bueren J, Dasi A, Soulier J, Gluckman E, Zwaan CM, van Spaendonk R, Pals G, de Winter JP, Joenje H, Grompe M, Auerbach AD, Hanenberg H, and Schindler D. (2007) Hypomorphic Mutations in the Gene Encoding a Key Fanconi Anemia Protein, FANCD2, Sustain a Significant Group of FA-D2 Patients with Severe Phenotype. *Am. J Hum Genet.* 80:895-910.

Lyakhovich A, and Surrallés J (2007) New roads to FA/BRCA pathway: H2AX. *Cell Cycle* 6:1019-1023.